

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 1 月 25 日 (25.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/05406 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/704, 9/02, 9/06, 9/52, 47/14, A61P 37/08, 1/16, 17/00, 17/14, 1/02, 31/18
- (74) 代理人: 谷 良隆(TANI, Yoshitaka); 〒541-0047 大阪府大阪市中央区淡路町2丁目1番13号 弘栄ビルディング3階 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/04714
- (22) 国際出願日: 2000 年 7 月 13 日 (13.07.2000)
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平11/202803 1999 年 7 月 16 日 (16.07.1999) JP
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 天藤製薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.) [JP/JP]; 〒620-0932 京都府福知山市笹尾町995番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高田寛治 (TAKADA, Kanji) [JP/JP]; 〒600-8040 京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町 618 の 2 Kyoto (JP). 村上正裕 (MURAKAMI, Masahiro) [JP/JP]; 〒620-0055 京都府福知山市篠尾新町3丁目100番 エル・アルカサル703号 Kyoto (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: GLYCYRRHIZIN PREPARATIONS FOR TRANSMUCOSAL ABSORPTION

(54) 発明の名称: 粘膜吸収グリチルリチン製剤

(57) Abstract: By blending glycyrrhizin with an ester mixture comprising a C₆₋₁₈ fatty acid glycerol ester with a C₆₋₁₈ fatty acid macrogol ester, glycyrrhizin can be efficiently absorbed via mucosae (in particular digestive mucosae) to achieve a therapeutically effective plasma glycyrrhizin level.

(57) 要約:

グリチルリチンに C₆₋₁₈ 脂肪酸のグリセロールエステルと C₆₋₁₈ 脂肪酸のマクロゴールエステルとのエステル混合物を配合することにより、グリチルリチンを粘膜、特に消化管粘膜から効率よく吸収させ、治療に有効な血漿中濃度を得ることができる。

WO 01/05406 A1

明 細 書

粘膜吸収グリチルリチン製剤

技術分野

本発明は粘膜、特に消化管粘膜からの吸収が高められたグリチルリチン製剤に関する。

背景技術

グリチルリチンは甘草の主薬効成分で、抗アレルギー、抗炎症、抗ウイルス、ステロイド様作用など多くの作用が知られており、主として慢性肝疾患の治療薬として重要である。グリチルリチンの治療効果は、注射剤として静脈内に投与した場合はその治療効果は顕著に現れるが、経口投与した場合は消化管からの吸収率が低いので、その治療効果は明確には得られない。

またグリチルリチンが経口投与された場合、グリチルリチンは消化管粘膜の表層に存在する腸内細菌叢によって加水分解されて糖部分が脱離し、グリチルレチン酸として吸収されるが、グリチルレチン酸の肝炎治療効果については、グリチルリチンに比べるとかなり低い。

グリチルリチンの体内吸収率（バイオアベラビリティ）を改善する目的で坐剤による直腸内投与が検討されている（特開平1-294619、特開平3-21222および特開平3-123731）。

また消化管からの吸収を高めるため脂肪酸グリセライドの配合とエンテリックコーティングを施した経口剤（特開平3-255037）、脂肪乳剤又は複合脂質混合体を配合した経口剤（特開平6-192107）なども提案されている。しかしこれら従来の坐剤や経口剤によってもなおグリチルリチンの薬効が十分に発揮されるに足る血中濃度は得られていない。

注射による投薬は、患者に疼痛を与えるのみならず、その都度医師の手を煩わせる必要がある。したがって、特に慢性病患者への注射による投薬は、患者にとってかなりの精神的、肉体的苦痛となっている。

そこで本発明の課題は、注射剤に代えて、経口剤や坐剤のように、人や動物に疼痛を与えることなく、且つ医師の手を煩わせないで投与可能なグリチルリチン製剤を提供することである。

発明の開示

本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、グリチルリチンを C_{6-18} 脂肪酸グリセロールエステルと C_{6-18} 脂肪酸のマクロゴールエステルのエステル混合物からなる自己乳化型基剤に溶解または分散させて消化管や膣に投与すると、従来の経口剤や坐剤による投薬では十分な血中濃度の得られなかったグリチルリチンが消化管や膣粘膜、特に大腸粘膜からよく吸収され、慢性肝疾患の治療にも有効な血中濃度が得られることを知見し、さらに研究を重ねて本発明を完成した。

すなわち本発明は、

(1) グリチルリチンおよび C_{6-18} 脂肪酸のグリセロールエステルと C_{6-18} 脂肪酸のマクロゴールエステルとのエステル混合物を含有してなる粘膜吸収グリチルリチン製剤、

(2) C_{6-18} 脂肪酸が飽和脂肪酸である前記(1)記載の粘膜吸収グリチルリチン製剤、

(3) マクロゴールが平均分子量100～800のものである前記(1)または(2)記載の粘膜吸収グリチルリチン製剤、

(4) グリチルリチン対エステル混合物の重量配合比が、1対0.05～10である前記(1)記載の粘膜吸収グリチルリチン製剤、

(5) C_{6-18} 脂肪酸のグリセロールエステル対 C_{6-18} 脂肪酸のマクロゴールエステルの重量混合比が1対0.1～10である前記(1)または(4)記載の粘膜吸収グリチルリチン製剤、

(6) さらに、有機酸、キレート化剤または界面活性剤を含有してなる前記(1)～(5)のいずれかに記載の粘膜吸収グリチルリチン製剤、

(7) 製剤が薬物を大腸で放出する経口製剤である前記(1)～(6)のいずれかに記載の消化管粘膜吸収グリチルリチン製剤、および

(8) 製剤が直腸もしくは膣坐剤または直腸もしくは膣注入軟膏である前記(1)～(6)のいずれかに記載の粘膜吸収グリチルリチン製剤、である。

本発明の主成分であるグリチルリチンは、マメ科の多年草である甘草などの根に含まれている配糖体で、分子中にカルボキシル基を有していることから、グリチルリチン酸とも呼ばれる。このグリチルリチンにはアルカリ金属塩などの塩が存在するが、勿論これらの塩も本発明のグリチルリチンの概念に包含されるものである。

このグリチルリチンは加水分解によりモノグルクロネート体を経由してグリチルレチン酸と2分子のグルクロン酸となるが、グリチルレチン酸はグリチルリチンに比して特にその抗ウイルス作用はかなり低いとされている。したがって、より高い治療効果を得るためには、なるべくグリチルリチンのままの形で体内に吸収されることが望ましい。

C₆₋₁₈脂肪酸のグリセロールエステルは、C₆₋₁₈脂肪酸のモノ、ジおよびトリグリセロールエステルの少なくとも1種を含むもので通常はそれらの混合物の形で使用される。

C₆₋₁₈脂肪酸は、飽和又は不飽和の炭素数6-18の脂肪酸であればよいが、飽和脂肪酸、特に炭素数6-12の飽和脂肪酸、すなわちカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸およびラウリル酸が好ましい。

C₆₋₁₈脂肪酸のマクロゴールエステルにおけるマクロゴールとしては、通常分子量100～800、好ましくは200～600のポリエチレングリコールがあげられ、そのエステルとしてはモノまたはジエステル、またはモノ・ジ混合エステルのいずれであってもよい。マクロゴールエステルを構成するC₆₋₁₈脂肪酸は前述のグリセロールエステルにお

けるものと同様である。

グリセロールエステルとマクロゴールエステルの重量混合比は、グリセロールエステル対マクロゴールエステルが通常 1 対 0.1 ~ 10、好ましくは 1 対 0.2 ~ 5 である。

このグリセロールエステルとマクロゴールエステルの混合エステルは自己乳化型基剤 (Self Emulsifying Agent) として知られているものであり、カプリロカプロイル マクロゴールグリセリド (CAPRYLOCAPROYL MACROGOLGLYCERIDES) としてヨーロッパ薬局方に収載され、ガテフォセ社 (Gattefosse s.a.) のラブラゾール (LABRASOL) (商品名) として市販されているものが便宜に使用し得る。

本発明におけるグリチルリチンと前記エステル混合物との重量配合割合は、グリチルリチン対エステル混合物の比が通常 1 対 0.05 ~ 10、好ましくは 1 対 0.1 ~ 5.0 である。

これに加え、さらに吸収促進剤として、クエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸などの製剤学上許容されている有機酸類、アルキル硫酸塩などの陰イオン界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルなどの非イオン界面活性剤、デオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸などのステロイド系界面活性剤など製剤学上許容されている界面活性剤や、EDTAなどのキレート化剤が使用される。

吸収促進剤の使用量は特に限定されないが、通常グリチルリチン 100 重量部に対し 1 ~ 200 重量部、好ましくは 5 ~ 50 重量部程度である。

本発明のグリチルリチン製剤は、さらに賦形剤、結合剤、滑沢剤、膨潤剤、崩壊剤、安定化剤、着色剤等を適宜混合して、自体公知の方法によりカプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤などの経口剤とするかまたは直腸もしくは膣坐剤や直腸もしくは膣注入軟膏等とすることができる。

本発明のグリチルリチン製剤の好ましい投与形態は、主成分であるグリチルリチンを下部消化管粘膜で吸収されるようにデザインした、いわゆる大腸ターゲティング薬物デリバリーシステム（大腸ターゲティングDDS）に組み入れることである。

グリチルリチンをこの大腸ターゲティング薬物デリバリーシステムへ組み入れるに適した経口製剤に加工することにより、投与されたグリチルリチンは特異的に大腸において高濃度で放出され、そのため腸内細菌叢による加水分解が飽和され、大部分が活性体の形のままで大腸から吸収される。さらに吸収後、肝臓初回通過効果による胆汁中への排泄が回避され、活性体であるグリチルリチンそのもののバイオアベイラビリティが著しく改善される。

以下、本発明に使用する大腸ターゲティングDDSについて説明する。

（１）直腸投与用の坐剤に類似のグリチルリチン含有製剤をアニオン性ポリマーのカプセルに充填する方法

カプセル、錠剤等の固形製剤の小腸通過時間は約３～４時間と比較的一定している。従ってこの通過時間内に徐々に溶解し、その終期において崩壊し、小腸下部において薬物を放出するのに必要にして十分なカプセル膜厚はインビトロ試験等によって容易に決定し得る。

このためカプセル材料として使用し得るものとしては、例えばオイドラギッドS-100（メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー）およびオイドラギッドアニオン性ポリマーP4135F（メタクリル酸-アクリル酸メチル-メタクリル酸メチルコポリマー）などの腸溶性アクリルポリマーがあげられる。

先に述べたように、カプセルの崩壊によりグリチルリチンが高濃度で下部消化管、特に大腸で放出されることが望ましく、カプセルの中味は直腸投与用の坐剤に類似した製剤がこの目的に適している。このような

製剤の製法は当業者にはよく知られており、適当な基剤例えばウイテプゾール（Witepsol） H15（Dynamit Nobel 社製、高級脂肪酸ジ-，トリグリセリド）を溶融し、グリチルリチンおよびその他の本発明に用いる成分をそれへ添加してサスペンションをつくり、前記カプセルに充填して継ぎ目を同じポリマーによりシールする。代わりに坐剤類似の製剤の表面にディップ法により所望の膜厚のコーティング層を形成し、カプセル化してもよい。

（２）胃排出後の大腸到達時間（小腸通過）に相当する時間で放出する
時間制御型カプセル腸溶性コーティングを施す方法

この方法で製造したカプセルは C T D C（Colon Targeted Delivery Capsule）として知られている（例えば高橋、医薬ジャーナル Vol., 34, S1, 1998, 238-242 参照）。

C T D C の製剤学的特徴は、通常のゼラチン硬カプセル中に薬物と共に有機酸が pH 調整剤として配合され、カプセルの外側を胃溶性皮膜層、水溶性皮膜層、腸溶性皮膜層の順に多層コーティングされていることである。特開平 9 - 8 7 1 6 9 号に開示されている消化管下部放出型被覆カプセル製剤もこのタイプに入る。

（３）P u l s i n c a p を用いる方法

この方法は、C.G.Wilson et al., Drug Delivery, 4:201-206（1997）に記載されている。この大腸デリバリシステムは、胴が不溶性材料、例えば低密度ポリエチレンであり、キャップが通常のゼラチン製であるカプセルを使用する。通常のゼラチン製胴にエチルセルロースをコーティングして用いてもよい。

この水不溶性カプセルの胴に栓体を収容する空間を残して賦形剤等と共に本発明の薬物を充填する。次に吸水することにより膨張するヒドロゲル、例えば架橋ポリエチレングリコールでつくった栓体を開口部から

胴内へ挿入してネック部を密閉し、次いでゼラチンキャップを嵌合し、継目を適当なコーティング液によってシールすることによりこのカプセル部が作られる。

このカプセルは、経口投与後のキャップが胃液により溶解し、栓体が露出したカプセルの胴が胃から小腸へ排出される。小腸を通過する間にヒドロゲル製栓体が吸水して次第に膨張し、ある時点でネック部から押し出され、カプセル中味が消化管内に放出される。

栓体が胴キャップから押し出される時間は、栓体の寸法の調節によってコントロールすることができる。

(4) 錠剤を大腸溶解性ポリマーでコーティングするか、または大腸溶解性ポリマー製のカプセルに薬物を充填する方法

大腸内細菌叢がアゾ基を還元分裂するアゾ還元酵素を分泌することが知られている。このため、アゾ基を含有するポリマー（アゾポリマー）は大腸内で特異的に分解（解重合）される。この現象を利用し、アゾポリマーで錠剤をコーティングすることにより、またはアゾポリマーを材料とするカプセルに薬物を充填することにより、大腸ターゲティングDDSを設計することができる。

種々のアゾポリマーが既に知られているが、スチレンーヒドロキシエチルメタクリレートージビニルアゾベンゼン共重合体がその一例である。

アゾポリマー以外の大腸溶解性ポリマーも知られている。その一例は本発明者らにより、PHARM TECH JAPAN Vol.11(11), 37-46 (1995)に開示されているセロビオースとポリテトラメチレングリコールをテレフタル酸とのエステル結合によって連結した一種のポリエステル（CTPTポリマー）やキトサンである。

(5) 放出時間制御型大腸デリバリーカプセルによる方法

この方法は、米国特許第 5, 6 3 7, 3 1 9 号に第 1 法として開示されている。その概要は、エチルセルロース製のカプセルを使用し、薬物のほかに、カプセル内へ充填した水膨潤性物質の膨潤圧によって投与後所定時間経過した時カプセルを破裂させ、薬物を放出するシステムである。

膨潤性物質としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HP C）、CMC ナトリウム、CMC カルシウムなどを使用することができる。膨潤性物質は例えば錠剤のようなカプセル内にフィットする形状の塊に成形して適当な位置に充填し、残りのスペースに薬物、本発明の場合はグリチルリチンを賦形剤もしくは担体と混合して充填する。膨潤性物質が接するカプセル壁には水分が浸透し得る細孔が適当な箇所に設けられているほかは、カプセルは密封される。

このカプセルを経口投与する時、細孔から浸透した水分により次第に膨潤する塊の膨潤圧力により、一定期間経過後カプセルが破裂し、収容されている薬物を放出する。細孔の数および孔径、カプセル膜厚、膨潤性物質の種類および寸法を適宜選択することにより、破裂までの時間を大腸放出型とするのに必要な時間に制御することができる。

（6）大腸内圧崩壊型デリバリーカプセルによる方法

この方法は、米国特許第 5, 6 3 7, 3 1 9 号に第 2 法として記載され、また、「製剤と機械」の平成 1 0 年 1 月 1 5 日号にも記載されている。

このカプセルは以下の原理によって大腸内で崩壊する。摂取した食物は胃および小腸内では消化液などの水分が豊富なため流動性であるが、大腸内では水分の再吸収および糞便の形成が起こるため内容物の粘度が著しく上昇している。このような高密度環境にあるカプセルは大腸の蠕動運動により派生する大腸管腔内圧によって破裂し、中味の薬物を放出する。

このカプセルは、たとえばエチルセルロースなど消化管内で分解又は溶解しない高分子ポリマーでつくったカプセル、または該ポリマーで内張りしたゼラチンカプセルである。

カプセルの中味はカプセル圧潰時液状であることが望ましく、そのためグリチルリチン製剤とプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、体温で液化する油脂類を基剤に溶解または分散してカプセルに収容するのがよい。エチルセルロースカプセルの膜厚を変えることにより、カプセルの大腸内崩壊時間を制御することができる。

本発明のグリチルリチン製剤は、アレルギー性疾患、慢性肝疾患における肝機能異常、各種湿疹、蕁麻疹、口内炎、小児ストロフィス、フリクテン、円形脱毛症などや、エイズを含むウイルス性疾患の予防、治療薬として有用である。

本発明のグリチルリチン製剤の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や進行状況、性別、投与形態、投与経路等を考慮して決定すればよいが、肝疾患の治療に対しては成人（体重 60 kg として）1 日当たり、グリチルリチンとして 10 ~ 1,000 mg、好ましくは 100 ~ 800 mg 程度であり、これを 1 回または数回に分けて経口投与するかまたは、直腸もしくは腔内に投与することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例および試験例をあげて本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

1 カプセル当たりグリチルリチン・2 ナトリウム 100 mg および水：ラブラゾールを 1 : 1 の重量比で混合した液体 1.0 ml の均一な混合物をゼラチンカプセルの内側にエチルセルロース膜をライニングした大腸内圧崩壊型大腸デリバリーカプセルに充填して経口投与用カプセル剤とした。

実施例 2 ～ 4 および比較例 1

1 カプセル中、〔表 1〕に示す配合比で各成分を含む経口投与用カプセル剤を実施例 1 と同様の方法により製造した。

〔表 1〕

成 分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1
グリチルリチン・2Na (mg)	100	100	100	100	100
* 1 水／ラブラゾール = 1／1 (ml)	1.0	1.0	1.0	1.0	
* 2 TO-10M (ml)		0.05			
デオキシコール酸 (mg)			25		
* 3 MYS-40 (mg)				25	
EDTA-Na (mg)					10.5

* 1：ガテフォス社製、カプリロカプロイル マクロゴールグリセリド

* 2：ニッコウケミカル社、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレエート

* 3：ニッコウケミカル社、ポリオキシエチレン (40) グリコールモノステアレート

試験例 1

前日夜から 12 時間絶食させた雄性ビーグル犬 4 頭（体重 10 ～ 12 kg）に、実施例 1 ～ 4 および比較例 1 で得られたグリチルリチン含有カプセルをグリチルリチンとして 1 頭当たり 200 mg 経口投与した。その後経時的に頸静脈から採血し、血漿中のグリチルリチン濃度を高速

液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定した。結果を〔表 2〕に示す（数値は 4 頭の平均値）。

〔表 2〕

血漿中のグリチルリチン濃度									(μg/ml)	
時 間(hr)	1	2	3	4	5	6	7	8	12	24
実施例 1	0	0	6	8	10	10	8	6		
実施例 2	0	0	24	34	29	26	24	22		
実施例 3	0	0	0	0.5	19.5	17	15	14	11.5	7
実施例 4	0	31	20	19	16	15	14	12		
比較例 1	0	0	0	0	0.5	1	1	0.5		

試験結果

ラブラゾールを配合した実施例 1 の製剤は投与 3 時間後からグリチルリチンの血漿中の濃度が上昇し始め、5～6 時間でピークレベル（10 μg/ml）に到達し、治療有効濃度となった。

また、ラブラゾールに吸収促進剤を添加した実施例 2～4 の製剤は、いずれもラブラゾール単独使用の場合よりもさらに高い血漿中の濃度が得られた。一方ラブラゾールを配合しなかった比較例 1 の製剤はグリチルリチンの血漿中の濃度が殆ど上昇しなかった。

実施例 5

1 坐剤当たり、グリチルリチン 200 mg、ラブラゾール 0.3 ml、プロピレングリコール 0.8 ml、トランスキュトール（TRANSCUTOL、ガテフオセ社製、ジエチレングリコール・モノエチルエーテル）0.1 ml の均一な混合物を 2 ml 容の注入軟膏用ディスポーザブルチューブに充填して注入軟膏を製造した。

得られた注入軟膏を体重約 60 kg の健常男子被験者の直腸内に注入し、経時的に採血して血漿中のグリチルリチン濃度を HPLC により測定した。その結果を〔表 3〕に示す。

〔表 3〕

時 間 (hr)	1	2	4	6
血漿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	2.9	1.8	0.7	0.1

上記〔表 3〕から明らかなように直腸投与によっても治療に有効な血漿中濃度である $1.0 \mu\text{g/ml}$ を得ることができることを確認した。

実施例 6

1 カプセル当たり、グリチルリチン 100 mg、ポリエチレングリコール 0.4 ml、ラブラゾール 0.15 ml、トランスキュトール 0.05 ml の均一な混合物を実施例 1 で用いたと同様のカプセルに充填して大腸内圧崩壊型大腸デリバリーカプセル剤を調製した。

得られたカプセル剤を試験例 1 で用いたと同じ実験動物にグリチルリチンとして 200 mg を経口投与し、経時的に採血して HPLC により血漿中のグリチルリチン濃度を測定した。その結果を〔表 4〕に示す(数値は 4 頭の平均値)。

〔表 4〕

時 間(hr)	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
血漿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	6.5	15	17	14.5	15	15	14	12	13	12	9

産業上の利用可能性

本発明によれば、従来消化管内投与によっては治療に有効な血漿中濃度を得ることが困難であったグリチルリチンを、経口、直腸または膣内投与によっても治療に有効な血漿中濃度を得ることができ、特に本製剤を大腸ターゲティング・ドラッグデリバリーシステムに組み込むことによりさらに高いバイオアベイラビリティを得ることができる。

請 求 の 範 囲

1. グリチルリチンおよびC₆₋₁₈脂肪酸のグリセロールエステルとC₆₋₁₈脂肪酸のマクロゴールエステルとのエステル混合物を含有してなる粘膜吸収グリチルリチン製剤。

2. C₆₋₁₈脂肪酸が飽和脂肪酸である請求項1記載の粘膜吸収グリチルリチン製剤。

3. マクロゴールが平均分子量100～800のものである請求項1または2記載の粘膜吸収グリチルリチン製剤。

4. グリチルリチン対エステル混合物の重量配合比が、1対0.05～10である請求項1記載の粘膜吸収グリチルリチン製剤。

5. C₆₋₁₈脂肪酸のグリセロールエステル対C₆₋₁₈脂肪酸のマクロゴールエステルの重量混合比が1対0.1～10である請求項1または4記載の粘膜吸収グリチルリチン製剤。

6. さらに、有機酸、キレート化剤または界面活性剤を含有してなる請求項1～5のいずれかに記載の粘膜吸収グリチルリチン製剤。

7. 製剤が薬物を大腸で放出する経口製剤である請求項1～6のいずれかに記載の消化管粘膜吸収グリチルリチン製剤。

8. 製剤が直腸もしくは膣坐剤または直腸もしくは膣注入軟膏である請求項1～6のいずれかに記載の粘膜吸収グリチルリチン製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04714

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/704, 9/02, 9/06, 9/52, 47/14,
A61P37/08, 1/16, 17/00, 17/14, 1/02, 31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/704, 9/02, 9/06, 9/52, 47/14,
A61P37/08, 1/16, 17/00, 17/14, 1/02, 31/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN) , MEDLINE (STN) , EMBASE (STN) , BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 3-123731, A (Iwasaki Seiyaku K.K.), 27 May, 1991 (27.05.91), Full text (Family: none)	1-8
Y	WO, 94/8622, A1 (SMITHKLINE BEECHAM FARMACEUTICI S. P. A.), 28 April, 1994 (28.04.94), page 2, lines 30-33; examples 9-12,15,17,22-25 & JP, 8-505364, A	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
06 October, 2000 (06.10.00)

Date of mailing of the international search report
17 October, 2000 (17.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/704, 9/02, 9/06, 9/52, 47/14,
A61P37/08, 1/16, 17/00, 17/14, 1/02, 31/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/704, 9/02, 9/06, 9/52, 47/14,
A61P37/08, 1/16, 17/00, 17/14, 1/02, 31/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 3-123731, A (岩崎製薬株式会社) 27. 5月. 1991 (27. 05. 91) 全文 (ファミリーなし)	1-8
Y	WO, 94/8622, A1 (SMITHKLINE BEECHAM FARMACEUTICI S. P. A.) 28. 4月. 1994 (28. 04. 94) page 2 lines 30-33, example 9-12, 15, 17, 22-25 & JP, 8-505364, A	1-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 10. 00

国際調査報告の発送日

17.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

